



CONFÉDÉRATION SUISSE

BUREAU FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Classification internationale: B 01 J 13/02

Numéro de la demande: 5634/69

Date de dépôt: 11 avril 1969, 18 h

Priorité: USA, 12 avril 1968  
(721044)

Brevet délivré le 30 juin 1971

Exposé d'invention publié le 13 août 1971

R

## BREVET PRINCIPAL

The National Cash Register Company, Dayton (Ohio, USA)

## Procédé de production de sphérules en matière solide enrobée

Thomas Clark Powell, West Alexandria, et Jerrold Lee Anderson, Dayton (Ohio, USA),  
sont mentionnés comme étant les inventeurs

1

La présente invention a pour objet un procédé destiné à produire des sphérules ou particules sphériques en une matière solide enrobée dans des parois à base de polymère.

Il est souvent souhaitable d'obtenir des matières solides sous forme de petits éléments sphériques ou sphérules, dont le diamètre est de l'ordre de 50 à 2000 microns, cette forme se rencontrant par exemple dans l'industrie de la confiserie dans laquelle ces sphères en un produit de confiserie sont utilisées pour la décoration ou pour donner un goût spécial. Il est compréhensible pour les personnes du métier que les sphérules en matières solides diverses, telles que catalyseurs, engrais, médicaments ou agents chimiques, peuvent être appliquées de diverses manières différentes, qui ne sont d'ailleurs pas du ressort de l'invention, les applications des particules sphériques, qu'elles soient ou non enrobées dans une coquille en polymère, ne font pas partie du domaine des procédés de fabrication auxquels l'invention a trait.

La micro-encapsulation de particules individuelles, granules, etc., de substance solide donne généralement lieu, du fait de la forme irrégulière de celles-ci, à des particules de forme non purement sphérique possédant une paroi très épaisse et irrégulière qui masque les irrégularités des particules formant le noyau. Ces capsules sont loin d'être satisfaisantes pour les applications de sphérules, par suite du manque de régularité de la forme et de la surface et de l'absence de propriété de s'écouler librement; de plus elles ne permettent pas de contrôler le pouvoir de libération du contenu capsulaire, puisque les parois de retenue n'ont pas une épaisseur uniforme. Les techniques de dépôt à la cuve ou à la trémie ont été appliquées depuis longtemps pour produire des particules sphériques de forme satisfaisante ou pour les recouvrir d'un dépôt, mais ces

2

procédés nécessitent des opérations qui durent environ deux à deux jours et demi. On a déjà fabriqué des sphérules à base d'oxydes actiniques par déshydratation de gouttelettes d'une dispersion aqueuse desdits oxydes, et ce en dispersant à chaud les gouttelettes dans un solvant organique, l'extraction de l'eau des gouttelettes ayant pour effet de produire des sphérules par agglomération des particules d'oxyde nécessitant une autre opération de dépôt si l'on veut que ces particules soient revêtues, et de plus ces particules sans couche protectrice sont sujettes à une désintégration au cours des manipulations et du stockage.

Un des moyens de produire des sphérules revêtues d'une protection pourrait consister à encapsuler des sphérules non protégées et produites par les processus connus à ce jour, mais la présente invention permet d'obtenir des sphérules recouvertes au moyen d'un simple procédé relativement rapide donnant des particules sphériques uniformes dont l'enveloppe extérieure en polymère possède une épaisseur uniforme. Le procédé implique l'utilisation de capsules minuscules à base de polymère contenant chacune une gouttelette d'une dispersion ou solution liquide d'une substance solide qui doit constituer la sphérule. Le procédé d'encapsulation n'est pas ici un facteur primordial, car le choix de la méthode est surtout dicté par la nécessité d'avoir une paroi capsulaire appropriée aux phases subséquentes du procédé et par le fait que les capsules produites doivent être sensiblement sphériques, suivant la forme sphérique des gouttelettes en question. L'invention est basée sur la découverte selon laquelle un composé liquide de la substance de noyau d'une capsule peut être extrait de ces capsules sans dégrader les parois et ce par immersion des capsules dans un véhicule de traitement liquide avec lequel ce composé liquide est légèrement miscible. Le liquide ainsi extrait est de préférence éliminé de façon continue du liquide dans lequel les

capsules sont dispersées, afin de maintenir son pouvoir d'extraction de liquide des capsules; les parois capsulaires subissent un retrait uniforme autour du noyau à mesure que le liquide est retiré jusqu'à ce qu'un noyau sphérique pratiquement sec reste entouré d'une paroi uniforme, sans couture par exemple en une substance polymère.

L'invention est donc un procédé permettant de produire des sphérules en une matière solide enrobée dans une paroi polymère, procédé qui est caractérisé par l'opération consistant à établir une dispersion de capsules polymères minuscules contenant une substance de noyau qui est une solution ou une dispersion liquide d'une matière solide, dans un véhicule capable d'extraire des capsules le composé liquide de cette substance de noyau, provoquant ainsi le retrait de la matière de paroi de chaque capsule autour du noyau qu'elle enrobe.

Un avantage important obtenu grâce à l'invention consiste en ce que les sphérules solides sèches peuvent être fabriquées à partir d'une matière solide dont on ne pouvait attendre qu'elle forme des particules sphériques cohésives sans une action de support et de retenu provenant d'une paroi capsulaire.

La phase du procédé consistant dans l'établissement d'une dispersion de capsules dans le véhicule de traitement est généralement, mais pas nécessairement, accompagnée d'une agitation du véhicule. Cette agitation est utile en ce sens qu'elle soumet de façon continue la surface extérieure entière des capsules au contact de parties fraîches du véhicule de traitement, augmentant ainsi l'efficacité de transfert liquide à travers les parois de capsules.

L'extraction du liquide des capsules implique généralement une modification des conditions du véhicule de traitement, ainsi qu'un enlèvement continu du liquide extrait, ce qui peut se réaliser par exemple par introduction dans le mélange capsules/véhicule de traitement, de particules d'une matière absorbante solide insoluble dans le véhicule de traitement, ainsi qu'on le précise plus loin.

Les sphérules terminées peuvent être enlevées du véhicule de traitement par toutes techniques connues, telles que tamisage ou filtration et peuvent, ensuite si nécessaire, être séchées par évaporation du véhicule résiduel qui peut être présent sur la surface des sphérules. Dans le cas d'un véhicule de traitement relativement non volatil, il peut être souhaitable ou nécessaire de rincer le véhicule des sphérules, en utilisant un liquide relativement volatil qui ne soit pas un solvant des composés des sphérules. Ce liquide relativement volatil peut à son tour être éliminé des surfaces de sphères par évaporation. Bien que les sphérules soient généralement enlevées du véhicule de traitement, cette opération peut aussi être considérée comme facultative, car le nouveau procédé de l'invention est déjà complété avant cette opération.

Les sphérules ainsi obtenues peuvent être fabriquées sous des diamètres variant de 50 à 2000 microns, mais la dimension préférée et la plus souhaitable actuellement est de l'ordre de 600 à 700 microns. Bien entendu, la dimension des particules dépend de la méthode employée pour l'encapsulation du contenu liquide des capsules. Celle-ci peut être mise en œuvre par exemple avec des capsules préliminaires ou primaires de toutes dimensions.

Le véhicule de traitement des sphérules, pour la mise en pratique de l'invention, peut être tout liquide

avec lequel le composé liquide du noyau capsulaire présente une certaine miscibilité et qui par ailleurs n'interfère pas avec le contenu des composés des capsules, dans les conditions normales de la fabrication des sphérules. Les liquides capables d'absorber une proportion aussi faible que 0,01 % de leur propre poids du composé liquide, peuvent être envisagés pour constituer un tel véhicule et ceux qui absorbent de 0,01 à 0,30 % en poids, dans les conditions de fabrication seront choisis en préférence.

On comprendra que le véhicule de traitement des sphérules tend à extraire le composé liquide de la matière constituant le noyau capsulaire, jusqu'à ce que la concentration de ce composé liquide approche de la saturation. Le liquide extrait est par conséquent de préférence continuellement enlevé du véhicule, ce qui maintient le pouvoir d'extraction du liquide des capsules immergées, qui après un certain temps, deviennent solides et pratiquement exemptes de liquide, ce qui est dû à l'enlèvement continu du liquide du noyau capsulaire.

Dans une mise en œuvre préférée de l'invention la substance constituant le noyau capsulaire est une solution ou dispersion aqueuse et l'eau extraite est éliminée du véhicule de traitement par absorption dans les particules d'un desséchant solide tel que le gel de silice, présent dans le véhicule.

Il y a lieu de noter que bien que l'évaporation puisse être appliquée pour terminer le séchage des sphérules, l'extraction du liquide des capsules en dispersion liquide est essentielle pour obtenir une forme régulière et une couche externe uniforme. Des capsules séchées par évaporation sans cette opération d'extraction se sont révélées être des entités solides non sphériques avec une enveloppe extérieure très ridée.

Parmi les véhicules de traitement de sphérules que l'on peut choisir pour la mise en œuvre de la présente invention, on peut citer: les solvants aromatiques tels que le benzène, le toluène et le xylène ou leurs dérivés halogénés; les solvants aliphatiques, tels que le cyclohexane, l'hexane ou l'heptane ou leurs dérivés halogénés; ainsi qu'il d'autres solvants tels que l'acétate d'éthyle, le cétone éthyléméthyle et la dioxane. On a souvent constaté que le véhicule de fabrication de capsules peut aussi servir de véhicule de traitement des sphérules. Dans le procédé dans lequel des particules solides d'une substance dessiccative sont utilisées, l'eau est extraite du contenu capsulaire, dans le véhicule sous une faible concentration et est ensuite absorbée par la substance desséchante. Des exemples des substances que l'on peut employer sont par exemple: le gel de silice et autres tamis moléculaires analogues ainsi que le charbon, l'amiante et autres agents bien connus de séchage qui sont insolubles dans le véhicule de traitement des sphérules.

La quantité de substance desséchante à utiliser pour la production de ces sphérules, peut être déterminée expérimentalement. Un excès n'est pas dommageable et si la quantité est insuffisante, on peut facilement incorporer une portion supplémentaire durant le processus de séchage. Dans le cas où on utilise du gel de silice pour réaliser l'invention, une quantité de gel anhydre égale à une ou deux fois le poids de la quantité d'eau à extraire, est généralement suffisante. On a précisé plus haut que le genre de procédé d'encapsulation ne jouait pas ici de rôle primordial pour la mise en pratique de l'invention, mais le procédé

doit cependant, de toute évidence, être tel qu'il fournisse des capsules pratiquement sphériques, lorsqu'on l'applique à des noyaux capsulaires liquides d'encapsulation.

Parmi les procédés d'encapsulation connus que l'on peut choisir, on peut citer ceux qui font appel à la séparation de phases liquide-liquide, à la polymérisation interfaciale ou encore à tout autre procédé mécanique. A titre d'exemples de produits polymères utilisables pour les parois capsulaires, on peut citer : les substances polymères hydrophobes généralement appliquées pour fabriquer les capsules, par exemple les caoutchoucs naturels, synthétiques ou halogénés : les dérivés de la cellulose, comme l'éthyle cellulose, le nitrate de cellulose, la cellulose benzylique, l'acétate de cellulose et le butyrate/acétate de cellulose : les polymère du genre styrène, comme le polystyrène et l'acide polystyrène maléique ; les polyalkylènes tels que le polyéthylène, le polypropyléthylène et le polybutylène ; les dérivés polyvinyliques tels que l'acétate de polyvinyle ou le chlorure de polyvinyle ; et enfin les dérivés polyacryliques tels que l'acide polyacrylique, le polyacrylonitrile, le polyméthacrylate et le polybutylacrylate.

Parmi les composés qu'on peut choisir pour être enrobés dans les sphérules, on peut considérer tous les solides solubles dans l'eau ou finement divisés dispersibles dans l'eau, à la condition qu'ils n'interfèrent pas avec le procédé d'encapsulation et qu'ils soient pratiquement insolubles dans le véhicule de traitement des sphérules. Naturellement, si une application particulière l'exige ou que cela paraisse souhaitable, les sphérules peuvent contenir plus d'une substance solide. Très souvent, par exemple, une substance active de noyau est mise dans les capsules préliminaires après avoir été d'abord dispersée ou dissoute dans une solution aqueuse concentrée ou dans une bouillie d'une matière de remplissage solide. La combinaison avec une telle matière de remplissage peut donner lieu à une modification des mesures de protection prévues pour la substance active par le fait qu'elle est plus ou moins soumise à une action de filtration de l'ambiance aqueuse, ou bien la matière de remplissage peut servir simplement à réduire la concentration de la substance active dans les sphérules. Des matières de remplissage peuvent être des substances normalement solides, ayant de préférence une forte solubilité dans l'eau, par exemple des sels ou des composés organiques hydrophiles, qu'ils soient polymères ou non. Des exemples de matières de remplissage fréquemment employées sont le sucre, la gomme arabique et l'amidon soluble dans l'eau. Des matières qui normalement servent de remplissage peuvent naturellement être mises en sphérules avec ou sans autres matières combinées avec elles, comme c'est le cas lorsque les sphérules ne contiennent que du sucre. Comme on l'a indiqué plus haut, cesdites sphérules trouvent une application utile dans un grand nombre de cas. Le remplissage peut être entièrement soluble dans l'eau à tous les degrés de pH ou bien il peut être sélectionné de manière à donner une solubilité dans l'eau qui change avec les variations de pH dans un milieu aqueux. Des substances de remplissage peuvent aussi être utilisées, telles que des enzymes sensibles, des bactéries, divers composés chimiques ou autres substances qui peuvent affecter la solubilité de la matière de remplissage, toutes devant être à même de permettre de contrôler la libération de la substance active

des sphérules. Ces matières de remplissage changeant la solubilité, par exemple avec la variation du pH, sont particulièrement utiles pour la préparation de sphérules qui ne libèrent leur contenu qu'à une vitesse qui dépend des conditions et du genre de milieu aqueux avec lequel elles sont en contact.

Les sphérules fabriquées selon le présent procédé peuvent naturellement être traitées de diverses façons pour modifier leurs propriétés. Par exemple, le pouvoir de libération, c'est-à-dire le temps que prend la substance pour être relâchée de la sphérule dans certains milieux peut être modifié selon différentes méthodes connues, comme par exemple l'imprégnation du film qui recouvre la sphérule polymère avec de la cire ou par réticulation du film pour l'insolubiliser. Naturellement, ces sphérules peuvent en outre être recouvertes d'un dépôt de substances connues, telles que les cires ou autres substances polymères, dans le but de modifier l'aspect physique ou les propriétés de solubilité des sphérules. On peut faire appel à des méthodes de dépôt telles que le dépôt en cuve ou la fluidification, par exemple pour ajouter des colorants, des arômes ou des couches de protection à l'extérieur des sphérules et ce pour des raisons multiples, par exemple pour améliorer le goût dans la consommation humaine, ou pour attirer les rongeurs en augmentant le pouvoir d'attraction des raticides.

Des exemples spécifiques sont donnés à la suite des données générales exposées ci-dessus :

#### Exemple 1

Les sphérules sont produites à partir de capsules primaires dont les parois contiennent une substance polymère à base d'éthylcellulose. Les capsules primaires ont un noyau constitué par un mélange de sucre, de gomme arabique et d'autres matières solubles dans l'eau. Pour être complet, on donnera dans cet exemple des précisions sur le processus d'encapsulation des capsules primaires, bien qu'en soi il ne fasse pas partie de l'invention proprement dite.

Pour cela on peut placer dans un récipient de 3 litres (ou 3000 ml) équipé d'agitateurs et de réchauffeurs, les composés d'un système d'encapsulation comportant : 2000 g de cyclohexane, 40 g d'un polyéthylène (à faible poids moléculaire d'environ 7000 et un point de ramollissement de 100 à 101°C) et 40 g d'éthylcellulose (contenant 48 à 49, 5 % d'éthoxyle et possédant une viscosité d'environ 90 à 105 centipoises, déterminée dans une solution à 5 % en poids d'un composé de 80 % de toluène et 20 % d'éthanol) ; et 40 g de monoglycérade acétylée. Parmi les produits cités, l'éthylcellulose forme la majeure partie de la paroi capsulaire, le polyéthylène est l'agent de séparation de phases liquides, tandis que le monoglycérade est incorporé pour provoquer une séparation de phase liquide à une température donnée de 70°C. Quant au cyclohexane, il constitue le véhicule de fabrication liquide des capsules. Ce mélange est chauffé à environ 70°C et placé dans des conditions d'agitation.

Dans un récipient d'environ 600 ml équipé d'agitateurs et de réchauffeurs, on a placé les composés suivants de la phase interne de la capsule primaire : 270 g de sucre, 27 g de gomme arabique et 81 g d'eau. Le mélange obtenu a été agité et chauffé jusqu'au point d'ébullition pour donner une solution. La solution aqueuse obtenue est ensuite refroidie à environ 70°C

et l'on y disperse 148 g de ladite autre matière soluble dans l'eau réduite en poudre (particules d'environ 150 de diamètre). La phase interne des capsules primaires est dispersée en gouttelettes dans le système de fabrication de capsules, gouttelettes ayant un diamètre de 200 à 1000 microns; puis l'ensemble est refroidi à 25° C environ pendant 30 à 45 minutes. On a constaté que la masse ainsi refroidie contient des capsules primaires pratiquement sphériques constituées par des gouttelettes du système aqueux, enrobées dans des parois d'éthylcellulose.

Pour effectuer la dessiccation des gouttelettes encapsulées, on ajoute 220 g de gel de silice anhydre (dont les particules ont environ 420 microns) au système agité de capsules primaires. Le gel de silice modifie les conditions du véhicule de cyclohexane par absorption de l'eau des capsules primaires à travers les parois. Après 4 heures environ, ces capsules sont complètement desséchées et forment des sphérules. Celles-ci et les particules de gel de silice sont séparées du véhicule par filtrage; elles sont lavées deux fois avec du cyclohexane frais, puis séchées en évaporant le cyclohexane résiduel. Les sphérules peuvent être séparées facilement des particules de gel de silice par tamisage du mélange.

#### Exemple 2

Cet exemple est analogue au premier sauf que les sphérules sont dans ce cas trempées dans une solution à 20 % en poids de paraffine dans du cyclohexane et ce avant d'évaporer le cyclohexane résiduel. Ce trempage dans la cire a pour effet de conférer une protection supplémentaire à la matière solide contenue dans la sphérule, par imprégnation du film polymère couvrant la sphérule avec une matière cireuse hydrophobe.

#### Exemple 3

Le milieu de fabrication des capsules primaires est le même que celui mentionné à l'exemple 1, en ce qui concerne le genre et les quantités des produits en jeu. Toutefois, le contenu capsulaire est constitué par 200 g d'amidon soluble dans l'eau dans 100 g d'eau.

Les capsules primaires sont dispersées dans un véhicule de cyclohexane avec environ 400 g de particules de gel de silice anhydre pour dessécher les capsules en vue d'obtenir les sphérules. Après dessiccation, les sphérules contenant de l'amidon ne sont pas complètement séchées; elles sont donc séparées du véhicule de fabrication et de la substance desséchante, comme

dans les exemples précédents et sont simplement placées sur le trajet d'un courant d'air sec jusqu'à ce que les sphérules soient complètement séchées.

N. B. La protection découlant du présent brevet est limitée par l'art. 2, ch. 2, L.B.I.

### REVENDEICATION

Procédé de production de sphérules de substance solide enrobée dans des parois polymères, caractérisé par l'opération consistant à établir une dispersion de capsules polymères minuscules contenant une substance de noyau qui est une solution ou une dispersion liquide d'une matière solide, dans un véhicule liquide capable d'extraire des capsules le composé liquide de ladite substance de noyau, provoquant ainsi le retrait de la substance de paroi de chaque capsule autour de noyau ainsi enrobé.

### SOUS-REVENDEICATIONS

1. Procédé selon la revendication, caractérisé par le fait que les capsules dispersées dans le véhicule liquide présentent des parois en une substance polymère hydrophobe et que le composé liquide est un liquide aqueux miscible à ce véhicule.

2. Procédé selon la revendication ou la sous-revendication 1, caractérisé par le fait que le composé liquide est miscible au véhicule liquide dans la proportion maximale de 0,01 à 0,30 %.

3. Procédé selon la revendication ou la sous-revendication 1, caractérisé par le fait que le liquide extrait est éliminé de façon continue du véhicule à l'aide d'une matière solide présente dans, ou ajoutée au véhicule et insoluble dans ce dernier, matière susceptible d'absorber le liquide extrait.

4. Procédé selon la sous-revendication 3, caractérisé par le fait que la matière solide présente dans, ou ajoutée au véhicule, est ou contient du gel de silice.

5. Procédé selon la revendication ou la sous-revendication 1, caractérisé par le fait que les capsules possèdent des parois composées au moins partiellement d'éthylcellulose.

6. Procédé selon la revendication ou la sous-revendication 1, caractérisé par le fait que le véhicule liquide est du cyclohexane.

The National Cash Register Company

Mandataire: « National » Registrierkassen A.G., Zurich